

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1898

THÈSE

N°

174

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 3 février 1897, à 1 heure

PAR

Léon LAPINA

TRAITEMENT DU RHUMATISME

ET D'AUTRES AFFECTIONS

JUSTICIABLES DE LA MÉDICATION SALICYLÉE

PAR

LE SALICYLATE DE MÉTHYLE EN APPLICATION LOCALE

Président : M. POUCHET, professeur.

*Suffragants : { MM. DEBOVE, professeurs.
MARIE et ROGER, agrégé.*

PARIS

A. MALOINE, ÉDITEUR

23-25, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23-25

1898

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1898

No 174

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 3 février 1897, à 1 heure

PAR

Léon LAPINA

TRAITEMENT DU RHUMATISME

ET D'AUTRES AFFECTIONS

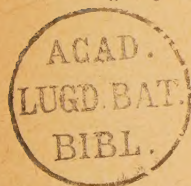
JUSTICIABLES DE LA MÉDICATION SALICYLÉE

PAR

LE SALICYLATE DE MÉTHYLE EN APPLICATION LOCALE

Président : M. POUCHET, professeur.

*Suffragants : { MM. DEBOVE, professeurs.
MARIE et ROGER, agrégé.*



PARIS

A. MALOINE, ÉDITEUR

23-25, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23-25

1898

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	M. BROUARDEL
Professeurs	MM.
Anatomie.	FARABEUF.
Physiologie.	CH. RICHET.
Physique médicale.	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale.	DEBOVE.
Anatomie pathologique.	LANNELONGUE
Histologie	CORNIL.
Opérations et appareils.	MATHIAS DUVAL.
Matière médicale et Pharmacologie.	TERRIER
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	LANDOUZY.
Médecine légale	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	BROUARDEL.
Pathologie comparée et expérimentale.	LABOULBENE.
	CHANTEMESSE.
Clinique médicale	POTAIN.
	JACCOUD.
	HAYEM.
Clinique des maladies des enfants.	DIEULAFOY.
Clinique des maladies syphilitiques.	GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'en- céphale.	FOURNIER.
Clinique des maladies nerveuses.	JOFFROY.
	RAYMOND.
Clinique chirurgicale.	BERGER.
	DUPLAY.
	LE DENTU.
Clinique ophtalmologique.	TILLAUX.
Clinique des voies urinaires.	PANAS.
Clinique d'accouchements.	GUYON.
	N.
	PINARD.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	GAUCHER.	MARIE.	SEBILEAU.
ALBARRAN.	GILBERT.	MENETRIER	THIERY.
ANDRE.	GILLES DE LA	NELATON	THOINOT.
BAR.	TOURETTE.	NETTER.	TUFFIER.
BONNAIRE.	GLEY.	POIRIER, chef des	VARNIER.
BROCA.	HARTMANN.	travaux anatomiques.	WALTHER.
CHARRIN.	LEJARS.	RETTERER.	WEISS.
CHASSEVANT	LETULLE	RICARD.	WIDAL
DELBET.	MARFAN.	ROGER.	WURTZ.

Secrétaire de la Faculté: M. Ch. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798. l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A LA MÉMOIRE DE MA SOEUR

A MÉS CHERS PARENTS

A MES FRÈRES ET SOEURS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR GABRIEL POUCHET

Membre de l'Académie de Médecine

Chevalier de la Légion d'Honneur

A MES MAÎTRES DE PARIS

M. GÉRARD MARCHANT, chirurgien des Hôpitaux

M. BARTH, médecin des Hôpitaux

M. RECLUS, chirurgien des Hôpitaux.

A MES MAÎTRES D'ORLÉANS

M. HALMAGRAND, chirurgien de l'Hospice

M. GEFFRIER, médecin de l'Hospice

M. BEAURIEUX, M. CHAIGNOT, médecins de l'Hospice

M. MARMASSE, médecin-adjoint de l'Hospice.

AVANT-PROPOS

La voie gastrique présente tant d'avantages pour l'absorption des médicaments qu'elle est adoptée dans la grande majorité des cas en thérapeutique comme la seule commode pour l'introduction des médicaments dans l'organisme.

Cette voie présente cependant dans certains cas des inconvénients provenant d'une double source : d'une part, il est des malades dont les voies digestives, en mauvais état, ne peuvent rien tolérer, ou doivent être soigneusement ménagées ; d'autre part, il est des médicaments spécifiques excellents en soi, mais dont l'action nocive sur les voies digestives est manifeste chez certains malades. Bon nombre d'observateurs ont en ces dernières années montré la fréquence des troubles gastriques d'origine thérapeutique.

Parmi ces médicaments dont l'usage a dû être considérablement restreint dans certains cas à cause de leur action nocive sur les voies digestives, il faut citer au premier rang le salicylate de soude.

La réserve avec laquelle on prescrivait quelquefois le traitement salicylé avait sa raison d'être à la fois dans les deux causes que nous avons citées : d'une part, les malades chez qui il est principalement indi-

qué, les rhumatisants ont les voies digestives en mauvais état, d'autre part, le salicylate de soude n'est pas exempt de certains effets nuisibles sur le tube digestif.

Il a fallu trouver pour l'administration de ces médicaments une autre voie par laquelle l'absorption se fasse aussi régulière que par la voie stomacale.

C'est à MM. Linossier et Lannois que revient l'honneur d'avoir inauguré cette voie.

La médication salicylée n'a pu prendre tout son essor que lorsqu'on a remplacé l'administration interne du salicylate de soude par l'application externe d'un autre composé salicylé — le salicylate de méthyle qui s'absorbe régulièrement par la peau saine et qui est moins toxique que le salicylate de soude.

Sur les conseils de M. le docteur Marmasse, ancien interne des hôpitaux, médecin-adjoint à l'Hôtel-Dieu d'Orléans, nous avons choisi comme sujet de notre thèse : Traitement du rhumatisme et d'autres affections justiciables de la médication salicylée, par le salicylate de méthyle en application externe.

Nous avons cherché à réunir dans notre travail et à grouper tout ce qui a été écrit jusqu'ici sur ce sujet tout nouveau. Les résultats obtenus ont été tellement constants qu'il nous a paru utile d'attirer l'attention sur cette nouvelle médication appelée à rendre de réels services toutes les fois que l'administration du salicylate de soude se trouve contre-indiquée par un mauvais état du tube digestif ou par d'autres phénomènes d'intolérance.

A l'appui des éloges que nous faisons à ce traitement, nous avons apporté dix-huit observations personnelles recueillies par nous pendant notre internat à l'Hôtel-Dieu d'Orléans.

Nous avons divisé notre travail en quatre parties. Dans la première, nous esquissons l'historique de la médication salicylée et des étapes par où elle a passé pour aboutir aux applications du salicylate de méthyle ; la deuxième constitue une étude chimique et physiologique de ce produit ; dans cette partie de notre travail, nous avons particulièrement insisté sur la différence physiologique entre les produits salicylés synthétiques ou artificiels et produits naturels.

La troisième comprend les observations et l'étude des formes cliniques justiciables de ce traitement.

Dans la quatrième partie, enfin, nous formulons nos conclusions.

Avant d'entrer dans le sujet de notre travail, nous tenons à adresser nos plus sincères remerciements à M. le professeur G. Pouchet, pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre thèse.

Nous nous faisons également un plaisir et un devoir d'exprimer ici à notre cher maître et ami, à M. le docteur HalmaGrand, chirurgien de l'Hôtel-Dieu d'Orléans, notre profonde gratitude pour l'extrême bienveillance dont il a toujours fait preuve à notre égard, et pour les excellents conseils dictés par sa longue expérience et sa grande science qu'il n'a pas cessé de nous prodiguer.

HISTORIQUE

Avant d'aborder l'historique de la médication salicylée en elle-même, nous croyons devoir passer brièvement en revue les traitements essayés avant la découverte de cette médication.

La saignée est de très ancienne date; elle était préconisée par Sydenham, et bien plus récemment, Bouillaud vidait les veines des rhumatisants. Cette médication, étrange contradiction avec la pathologie du rhumatisme n'a pas pu compter des succès. Puis c'était l'émétique de Bayle, le sulfate de quinine de Brugnet qui jouirent d'une réputation générale.

Le gaïac, le vératrum viride, l'aconit, la digitale ont eu leur heure de vogue. Austin Flint, en 1862 au Bellevue Hospital de New-York abandonnait le rhumatisme à son évolution naturelle, mais pour obtenir l'effet moral d'une médication quelconque, il administrait tout simplement une solution de quassia. A côté de ces médications internes, les remèdes externes étaient fort nombreux. Ils se préparaient sous forme de liniments, baumes, pommades.

Wright, en 1847, préconisa le traitement alcalin. Bien Avant la découverte de la salicine et de la synthèse de l'acide salicylique par Kolbe, on employait déjà,

empiriquement, un certain nombre de plantes contenant l'acide salicylique pour combattre le rhumatisme. Le plus souvent on les appliquait sous forme de teintures, fomentations avec les fleurs de *Spirea Ulmaria*.

En 1830, Leroux, pharmacien à Vitry-le-Français, avait découvert la salicine dans l'écorce de saule.

En 1874, Maclagau le premier employa la salicine, et partant de cette idée étrange que le rhumatisme étant de nature malarique, le saule qui pousse dans les pays à rhumatisme, devait renfermer le médicament de cette maladie comme le quinquina qui croit dans les pays de fièvre, renferme la quinine.

En 1839, Piria a découvert l'acide salicylique en oxydant la salicine.

En 1844, Cahours retira l'acide salicylique du *gaultheria*. Kolbe et Lautmann, en 1860, arrivèrent à le produire synthétiquement en faisant agir l'acide carbonique sur le phénate de soude. L'acide salicylique est déplacé par l'acide chlorhydrique. Après ces découvertes importantes, Büss et Strücker, en 1876, ont appliqué l'acide salicylique au traitement du rhumatisme articulaire aigu. Les mêmes auteurs et Senator ont introduit la salicylate de soude, l'acide salicylique ayant provoqué des accidents d'intolérance.

Les recherches de Köhler démontrèrent que le salicylate de soude avait les mêmes propriétés que l'acide salicylique. Dès lors le salicylate de soude fut employé en Russie par Schroeder, en Allemagne par Goldt-

mann, en France par Germain Sée et Guéneau de Mussy.

En 1877, Germain Sée présenta son mémoire sur l'acide salicylique et le salicylate de soude à l'Académie de Médecine ; il substitua à l'acide salicylique les salicylates moins irritants, plus solubles, par conséquent beaucoup plus efficaces.

Avec les salicylates on a observé aussi des accidents d'intolérance. Pour parer aux inconvénients d'intolérance gastrique, on a utilisé la voie rectale, puis les injections hypodermiques ; mais on a dû renoncer à ces dernières, parce qu'elles sont très douloureuses.

L'idée d'utiliser la peau pour faire absorber certains médicaments est une idée très ancienne. La médecine populaire a conservé, à travers les âges et sans se soucier de la théorie, la médication topique.

Pendant de très longs siècles et presque jusqu'à nos jours, l'usage des pommades, emplâtres, fomentations, bains médicamenteux est le témoin de la croyance générale à l'absorption cutanée. Les recherches physiologiques n'avaient guère corroboré cette croyance, et il y avait peu de question aussi discutable que celle du pouvoir absorbant de la peau.

Dès 1879, Rochefontaine avait proposé des compresses imbibées d'une solution de salicylate de soude à 1/20.

En 1882, Orton voulant faire pénétrer le salicylate de soude par la peau, entoure les articulations avec du lint imbibé d'une solution de salicylate de soude et

recouvert d'une soie huilée ; les douleurs sont rapidement adoucies. Les procédés de Rochefontaine et d'Orton sont tombés en desuétude, l'absorption du médicament ne se faisant que d'une façon irrégulière, inconstante

En 1884, Bourget de Lausanne, en préconisant l'emploi de pommades à base salicylique, eut plus de succès.

En 1886, Ritter a démontré avec quelle rapidité une pommade ou une solution d'acide salicylique à 10^o/o est absorbé par la peau et peut être décelée dans les urines.

La même année Ingria publie une série de recherches sur l'absorption de l'acide salicylique dans l'huile d'amandes douces.

Bourget a trouvé jusqu'à 0,80 d'acide salicylique dans les urines. Le docteur Ruel qui a confirmé les résultats obtenus par Bourget employa la formule suivante :

Acide salicylique.....	20 gr.
Alcool absolu.....	100 gr.
Huile de ricin.....	100 gr.

Il appliquait sur les parties atteintes des compresses fortement imbibées de cette solution, il recouvrait d'un imperméable, il fixait le tout au moyen d'une bande de flanelle ; il renouvelait le pansement matin et soir. Bourget explique l'absorption par la destruction de

l'épiderme. Après de nombreuses recherches cet auteur arriva à des conclusions qu'il exposa dans le compte rendu à la séance annuelle de la société Vaudoise de médecine. Chez aucun de ses malades il n'a observé les fâcheux résultats qui arrivent dans l'administration de salicylate de soude, à l'intérieur à savoir : troubles gastriques, bourdonnements d'oreille, délire, ivresse. A côté des avantages de sa médication externe il en a observé des inconvénients : l'épiderme devient rouge et luisant, les frictions sont douloureuses ; l'absorption n'est pas régulière ; elle va en diminuant. Il y a des différences marquées dans la rapidité d'absorption, suivant qu'on applique la pommade sur telle ou telle partie du corps.

« L'épiderme, dit Bourget, après avoir subi une espèce de dissolution, se parchemine assez rapidement ; quelquefois vers le troisième ou cinquième jour, il met ainsi un obstacle à la pénétration de l'acide salicylique ». Cette méthode est moins efficace dans les autres formes du rhumatisme, son action est nulle dans le rhumatisme blennorrhagique. Bourget tout en croyant au traitement externe, le trouvait insuffisant et lui adjoignait à l'intérieur de petites doses de préparation salicylique, de préférence le salacétole à la dose de 1 à 2 gr. par jour.

Donc le traitement externe, d'après la méthode de Bourget n'était qu'un adjuvant de la médication interne. C'était plutôt un traitement mixte qui présentait encore des inconvénients. Il a fallu trouver une

combinaison salicylique qui s'absorbe régulièrement par la peau, qui ne dissout pas la couche cornée de l'épiderme, qui ne soit pas un adjuvant de la médication interne, mais qui puisse entièrement se substituer à elle.

Cette découverte a été réalisée par MM. Linossier et Lannois, de Lyon. Ces savants, dans une série de recherches sur l'absorption des médicaments par la peau saine, ont démontré l'efficacité des applications locales de salicylate de méthyle et ont inauguré ainsi une nouvelle méthode thérapeutique qui, par sa simplicité, par la régularité des effets qu'elle produit, peut rendre de très grands services.

ETUDE CHIMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE DU SALICYLATE DE METHYLE

C'est le premier éther salicylique qui ait été décrit. Procter, chimiste américain, constata qu'il fournit de l'acide salicylique par action des alcalis et indiqua plusieurs de ses réactions. Cahours, étudiant le salicylate de méthyle en fit l'histoire complète. Fourni surtout par le *gaultheria procumbens* qui provient de la Nouvelle-Jersey où la plante existe en grande abondance ; on en prépare depuis très longtemps aux États-Unis une foule de liniments, frictions qui sont renommées pour combattre le rhumatisme. Dans son mémoire sur le salicylate de méthyle qui date de 1844, Cahours dit déjà : « On emploie depuis environ deux ans, dans le commerce de la parfumerie européenne, une essence désignée sous le nom d'huile de de Wintergreen ».

Les feuilles fraîches du *gaultheria procumbens* de l'Amérique du Nord fournissent en moyenne 0,5 0/0 d'essence, mais elles peuvent en donner jusqu'à 2 0/0.

L'essence de Wintergreen contient 90 0/0 de salicylate de méthyle pur ; elle renferme en outre une petite quantité de gauthérylène, 0,30 0/0 d'après Pettigrew, qu'on sépare de la façon suivante : on fait

bouillir l'huile avec une lessive concentrée de potasse, la cornue retient en dissolution le salicylate de potassium, tandis qu'il passe à la distillation un mélange d'alcool méthylique, eau et gaulthérylène.

Des lavages répétés à l'eau alcaline enlèvent le salicylate de potassium. Le produit lavé et mis en digestion sur du chlorure de calcium fondu, puis distillé sur du potassium. Ainsi purifié, le gaulthirylène se présente sous la forme d'une huile incolore qui entre en ébullition à 160°.

L'essence de Wintergreen commence à bouillir à 200° mais bientôt son point d'ébullition s'élève ; en la redistillant jusqu'à ce qu'il soit constant à 222°, on obtient du salicylate de méthyle pur. On peut l'obtenir en soumettant à la distillation un mélange d'acide salicylique cristallisé avec deux parties d'alcool méthylique. Il se forme encore par l'action de l'alcool méthylique sur le chlorure de salicyle, mais ces deux derniers produits sont fabriqués avec de l'acide salicylique artificiel, et par conséquent, impurs. Donc, pour l'usage médical, il faut se servir du salicylate de méthyle naturel, c'est-à-dire retiré du gaultheria ou d'autres plantes qui en contiennent.

Le salicylate de méthyle a été employé depuis longtemps comme succédané du salicylate de soude dans le rhumatisme articulaire aigu. Dujardin-Baumetz et Egasse, Nathmagel et Rossbach, puis plus récemment Laserre, de Bordeaux, ont prescrit l'usage

interne de ce médicament, qui semblait avoir la propriété de supprimer rapidement les douleurs.

Il importe de distinguer le salicylate de méthyle de l'essence de Wintergreen avec laquelle on le confond souvent ; ce dernier produit est moins pur, il a une couleur jaunâtre, il exhale une odeur désagréable pour quelques malades ; il est plus irritant pour la peau. Le salicylate de méthyle est un liquide incolore, peu soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool et l'éther. Sa densité est de 1,18 à 10° ; il est doué d'une très grande volatilité, bien qu'il présente un point d'ébullition très élevée (222°) ; il émet des vapeurs à basse température et c'est ce qui facilite son absorption par la peau.

Sa solution aqueuse se colore en violet par les sels ferrigineux. Quand on le chauffe avec la potasse, il se dédouble en alcool méthylique et salicylate de potassium. Le salicylate de méthyle a été encore trouvé dans : *Spirea Ulmaria*, *Betula Lenta*. *Hanatropa Hypopitua*, les *Polygala*.

L'huile de gaulthéria procumbeus a pour composition $C^{32}H^{46}O^{16}$; elle joue à l'égard des bases, le rôle d'un véritable acide en formant des gaulthériates.

On reconnaît la pureté de salicylate de méthyle de la façon suivante : quand on agite le salicylate de méthyle avec de l'eau dans un tube, le salicylate de méthyle artificiel reste pendant longtemps en suspension et le mélange se colore, tandis que le salicylate de méthyle artificiel se sépare de suite.

AVANTAGES DES PRODUITS SALICYLÉS NATURELS SUR LES PRODUITS SYNTHÉTIQUES

L'action physiologique des acides salicyliques a été l'objet de nombreuses recherches durant ces dernières vingt années. Cette question est très importante au point de vue médical, puisque c'est l'acide salicylique qui est le principe actif du salicylate de soude, et du salicylate de méthyle et qu'il y a une grande différence entre l'acide salicylique naturel et l'acide salicylique artificiel dans leur action sur l'organisme.

Au début, la pureté d'acide salicylique retiré du phénol laissait à désirer : des traces de phénol restaient toujours, malgré les purifications répétées. En ces dernières années, on est arrivé à fabriquer un acide qui, au point de vue chimique, peut être considéré comme étant absolument pur, mais qui, au point de vue physiologique, a été démontré inférieur au produit naturel. Cette supériorité des produits naturels, et plus particulièrement du salicylate méthyle, ainsi qu'il existe dans le gaultheria et autres plantes qui en contiennent, sur les salicylates artificiels est admise par la plupart des auteurs, mais on n'a pas assez insisté

sur les effets toxiques provoqués par l'administration des produits artificiels.

Lander Brunton, dans son important ouvrage de matière médicale dit : « l'acide salicylique, extrait du saule ou de l'huile de gaultheria, est plus sûr que celui obtenu artificiellement et s'assimile parfaitement à l'organisme des malades, tandis que l'acide synthétique provoque des accidents ».

Nous devons les premières expériences précises sur les animaux.

Au professeur Charteris, de Glasgow : « dix grains (0 gr. 75) d'acide salicylique artificiel tuèrent rapidement des lapins pesant deux livres et demie; au contraire, 30 grains (2 gr. d'acide salicylique naturel ne provoquèrent aucun effet délétère sur les lapins de deux livres et demie) ».

Les effets toxiques sont dus, d'après le professeur Charteris, à la présence des acides phéniques, parahydroxybensoïque. « These results were due, not to the true acide, but tho that artificially prepared, and possibly more or lies contaminated with carbolic acid, paraoxybensoïc, or other impurtes ». The british médical, journal 1882, T. I, p. 46).

Prexott et Ewelle sont arrivés aux mêmes résultats. Stockvis, d'Asterdam et son élève Moerel expérimentaient sur des cochons d'Inde. Les recherches ont été divisées en trois parties : 1) élimination et absorption ; 2) doses toxiques ; 3) action sur le cœur, Ces deux savants préparaient eux-mêmes l'acide salicylique dont

ils se sont servi pour leurs expériences. En administrant 700 m. gr. — 800 m. gr. pour 1 kgr. d'animal, ils ont observé des convulsions.

La même dose d'acide salicylique retiré du gaulthéria n'a produit aucun effet toxique. La dose mortelle avec de l'acide salicylique artificiel était de 1300 à 1400 milligrammes par 1 kil. d'animal.

Moerel, élève de Stockvis, expérimentait sur lui-même. Il prenait pendant quatorze jours de petites doses de salicylate de soude, et marquait la température, le pouls et la respiration. Les premiers jours, il souffrait des maux de tête ; il a remarqué l'augmentation de la fréquence du pouls. Pendant les autres quatorze jours, il prenait du salicylate de méthyle et n'éprouva aucun de ces effets.

Stockvis a expérimenté aussi sur les animaux curarisés, auxquels il faisait une injection d'une solution d'acide salicylique dans les veines abdominales et aussi sur des cœurs de grenouille dont la vie a été entretenue par une circulation artificielle au moyen de sang de bœuf. Aussi bien sur les cœurs *in situ* que sur les cœurs isolés, on a remarqué un ralentissement de battements ; le ralentissement a été plus considérable à la suite d'administration de l'acide salicylique artificiel qu'après celle d'acide naturel. Pour agir sur les cœurs isolés, on s'est servi d'une solution au 1/500 jusqu'à au 1/150. Quand on faisait passer un courant de sang frais, à travers le cœur qui avait reçu de l'acide salicylique, les battements retrouvaient

leurs régularités bien plus rapidement après l'administration d'acide naturel, qu'après celle d'acide artificiel, et la dose mortelle a été moindre pour celui-ci que pour celui-là. Stockvis a tiré de ses expériences cette conclusion que les acides salicyliques artificiels, malgré leur pureté chimique, doivent être considérés comme nuisibles. Ces résultats pouvaient surprendre, car les formules chimiques de deux acides considérés étaient identiques. Comme explication de cette différence physiologique Stockvis, a proposé l'élimination plus rapide de produits naturels. Baumrecht a cherché cette explication dans la différence de conductibilité électrique de ces deux acides. Leur pouvoir rotatoire, leur salubilité sont également les mêmes, et ce n'est qu'à l'aide de réactions très délicates et irréalisables dans la pratique courante, qu'on pourrait déceler une différence chimique quelconque entre les deux produits.

En résumé, et quoiqu'il en soit de la différence chimique que les uns, comme Charteris, admettent, que les autres, comme Stockvis, nient, il existe entre ces deux produits, et là-dessus tous les auteurs sont d'accord, une différence considérable au point de vue de l'action physiologique. Cette différence est très notable ; les cellules organiques sont les meilleurs réactifs pour le mettre en relief et c'est celle en somme qui nous importe le plus.

Expérience I (personnelle).

Les deux auteurs dont nous venons de parler ont expérimenté sur l'acide salicylique artificiel et l'acide salicylique naturel. Pour compléter ces expériences nous en avons fait quelques autres avec le salicylate de soude qui est un produit artificiel et le salicylate de méthyle naturel. Les résultats de ces expériences sont plus applicables à la clinique, puisque c'est surtout sous ces deux formes qu'on emploie la médication salicylée.

Nous avons pris deux lapins de poids sensiblement égal (1250 gr.) Au premier lapin nous avons fait des injections intra-veineuses de salicylate de soude et au deuxième, de salicylate de méthyle.

<i>Quantité injectée</i>				<i>Effets</i>
1 ^{er} lapin	8 h. m.	1 ^{re} inj. de 0 gr. 20 sal. de soude		nul
	8 h. 10	2 ^e — 0 gr. 20.....		dyspnée
	8 h. 20	3 ^e — 0 gr. 20.....		agitation
	8 h. 30	4 ^e — 0 gr. 20.....		convulsions
	8 h. 40	5 ^e — 0 gr. 20.....		paralysie du train-post.
	8 h. 50	6 ^e — 0 gr. 20 .		mort
6 inj. — 1 gr. 20; dosé mortelle par 1 klg : 4 gr				
2 ^e lapin	9 h.	1 ^{re} inj. de 0 gr. 50 sal. de méthyle		nul
	9 h. 10	2 ^e — 0 gr. 50.....		dyspnée
	9 h. 10	3 ^e — 0 gr. 50.....		paralysie du train-post.
	9 h. 30	4 ^e — 0 gr. 50.....		abolition des réflexes
	9 h. 40	5 ^e — 0 gr. 50.....		mort
5 inj. — 2 gr. 50 dose mortelle 2 gr. par 1 klg.				

Ainsi nous voyons qu'il a fallu une dose double de salicylate de méthyle pour amener la mort. Les symptômes d'intoxication sont les mêmes, sauf les convulsions qui manquent dans le tableau d'intoxication par le salicylate de méthyle. Nous avons obtenu les mêmes résultats en expérimentant sur deux séries de lapin. Aux lapins de la première série, nous avons injecté des doses progressivement croissantes de salicylate de soude, et aux lapins de la deuxième série des injections aussi progressivement croissantes de salicylate de méthyle.

ETUDE CLINIQUE

Si on admet, avec un grand nombre de physiologistes, que la peau saine constitue une barrière imperméable pour les corps solides ou liquides, on ne peut expliquer l'absorption que de deux manières : ou bien l'acide salicylique détruit l'épiderme où il pénètre à l'état de vapeurs. Comme la volatilité de l'acide salicylique n'avait jamais été observée, c'est la destruction de l'épiderme qu'on a généralement invoqué. C'est par elle que Burget, de Lausanne, explique l'absorption de l'acide salicylique.

Dans les recherches sur le gaïacol, Linossier a affirmé et prouvé expérimentalement que la peau saine *en dehors de toute friction*, laisse pénétrer dans l'organisme des doses considérables de certains médicaments et constitue pour eux une voie d'absorption tout aussi utilisable que le tube digestif, le poumon ou le tissu cellulaire. L'absorption est constante, soumise à des lois si régulières qu'elle permet un dosage exact de l'action thérapeutique.

Linossier s'est demandé s'il fallait vraiment éliminer l'hypothèse d'une pénétration à l'état de vapeurs analogue à celle du gaïacol et, dans cette pensée il eut l'idée de rechercher si l'acide salicylique ne présente

pas une tension de vapeurs sensible à la température ordinaire. Pour cela il fait l'expérience suivante :

« J'ai placé de l'acide salicylique, soigneusement dépouillée de toute trace de phenol, dans le fond d'un flacon et ai suspendu à peu de distance de la surface une bandelette de papier à filtrer imprégné d'une solution très déluée de perchlorure de fer. Si on place le flacon à l'étuve à 35°, on voit le papier prendre une coloration violette caractéristique ». Cette volatilité de l'acide salicylique suffit à expliquer son passage à travers la peau.

Après avoir démontré que l'acide salicylique est volatile, Linossier a voulu prouver que c'est bien sous cette forme que l'acide salicylique pénètre dans la peau et pas en dissolvant la couche cornée. Dans ce but, il fait l'expérience suivante : l'avant-bras d'un sujet est renfermé dans un double manchon constitué par deux cylindres concentriques en toile métallique distants l'un de l'autre de un centimètre. Autour du cylindre externe sont appliquées deux bandes de gaze qu'on imprègne de salicylate de méthyle. Le médicament se trouve ainsi en tous points distant de la peau d'au moins un centimètre. L'ensemble est ensuite enveloppé d'un sac de caoutchouc lié autour du bras. Toutes les précautions étant minutieusement prises pour éviter l'absorption pulmonaire, on constate facilement l'élimination par l'urine d'une forte proportion d'acide salicylique. L'absorption pulmonaire est tellement insignifiante qu'on peut la négliger.

Après avoir fait respirer à un sujet pendant six heures de suite, une serviette imprégnée de salicylate de méthyle, on n'en trouve que 0 gr. 1 dans les urines tandis que, après un badigeonnage portant sur la même quantité de salicylate de méthyle, on en retrouve 2 gr.

Dans le même but nous avons fait sur nous-mêmes l'expérience suivante, montrant que l'absorption pulmonaire est insignifiante :

Expérience II (personnelle)

Nous avons respiré 12 gr. de salicylate de méthyle, dont nous avons imprégné un mouchoir, pendant quatre heures. L'examen des urines nous a révélé des traces à peine appréciables de ce médicament.

En faisant une application de 2 gr. de salicylate de méthyle, au niveau du poignet, nous avons retrouvé dans les urines, au bout de vingt minutes seulement, une quantité appréciable de ce produit.

De ces expériences et de ce qui précède, nous pouvons conclure que la peau saine n'absorbe l'acide salicylique ni en pommade, ni en solution. Les manœuvres tendant à altérer l'épiderme peuvent bien provoquer l'absorption, mais toujours minime, essentiellement irrégulière, puisqu'il dépend du degré d'altération de la peau ; il est, par conséquent, impossible de fonder sur cette absorption une méthode thérapeutique. Il n'en est pas de même du salicylate de méthyle qui est volatil, à basse température, et qui pénètre dans

l'organisme à travers la peau saine sans l'altérer d'aucune façon.

Dans le sang, le salicylate de méthyle se transforme en salicylate de soude. L'élimination intestinale est considérable. Les excréments en contiennent une forte proportion. Dans les urines, on trouve, après l'administration de salicylate de méthyle, de l'acide salicylique et non de l'éther méthylique.

L'élimination commence rapidement après l'application. Chez tous nos malades, nous avons pu décèler la présence d'acide salicylique dans les urines vingt minutes après l'application.

La proportion d'acide salicylique éliminé croît progressivement pour atteindre son maximum entre la 6^e et la 9^e heure. 80 % environ de la dose totale sont contenus dans les urines de 24 premières heures. Après 48 heures, l'urine ne décèle plus de traces d'acide salicylique.

Nous avons cherché à prouver par une expérience que le salicylate de méthyle appliqué sur la peau s'absorbe sensiblement dans la même quantité que le salicylate de soude introduit par la voie stomacale.

Malade dont il s'agit dans l'observation n° 15.

Expérience III (personnelle).

Nous faisons une application de 6 gr. de salicylate de méthyle au niveau du genou droit.

1 ^{er} jour.	Urine de 24 h.	1,200 gr.	ac. salyc.	éliminé.	0 gr. 90
2 ^e	—	1,300 gr.	—	—	0 gr. 50
3 ^e	—	1,200 gr.	—	—	0 gr. 00
					1 gr. 40

Quand le salicylate de méthyle a été complètement éliminé, nous avons administré au même malade 6 gr. de salicylate de soude à l'intérieur.

1 ^{er} jour.	Urine de 24 h.	1 kgr. 100.	ac. salyc.	éliminé.	0 gr. 70
2 ^e	—	900 gr.	—	—	0 gr. 40
3 ^e	—	800 gr.	—	—	0 gr. 20
4 ^e	—	960 gr.	—	—	0 gr. 00
					1 gr. 30

Nous voyons que la quantité d'acide salicylique éliminé est sensiblement la même dans les deux cas.

Le 3^e jour il n'y avait que des traces d'acide salicylique éliminé dans le premier cas, c'est-à-dire après l'application de salicylate de méthyle; au contraire, après l'administration de salicylate de soude il y avait encore le 3^e jour, 0 gr. 20 d'acide salicylique éliminé.

Ces résultats permettent de penser que le salicylate de méthyle appliqué sur la peau s'observe aussi bien que le salicylate de soude introduit par la voie stomacale. Dans une 4^e expérience, nous avons voulu mon-

trer par le taux d'élimination de ce médicament par les urines qu'il n'y a aucun avantage de dépasser une certaine dose.

Expérience IV (personnelle).

Nous avons fait à un malade, dont les reins sont dans un très bon état, une application de 12 gr. de salicylate de méthyle; trois jours après nous avons fait au même malade une application de 24 gr.

1^{er} jour. — Application de 12 gr. de salicylate de méthyle.

	Urine de 24 h.	1.300 gr.	ac. salyc. éliminé.	0 gr. 90
2 ^e	—	1.100 gr.	—	0 gr. 30
3 ^e	—	1.000 gr.	—	0 gr. 00
				1 gr. 20

4^e jour. — Application de 24 h. de salicylate de méthyle.

	Urine de 24 h.	950 gr.	ac. salyc. éliminé.	1 gr. 00
5 ^e	—	870 gr.	—	0 gr. 30
6 ^e	—	1.200 gr.	—	0 gr. 00
				1 gr. 30

Il ne semble donc pas y avoir d'avantage à augmenter la dose de salicylate de méthyle, du moins d'après le taux de l'élimination du médicament par le rein. Au delà de 12 gr. dans notre expérience le chiffre représentant la quantité d'acide salicylique éliminé, n'a pas été sensiblement plus élevé. Le mode d'application est très simple. Après avoir lavé la partie du corps où on veut appliquer le médicament, on entoure la par-

tie malade de gaze simple ; on fait tomber le salicylate de méthyle goutte à goutte, (30 gouttes = 1 gr.) sur cette gaze qui retient le médicament, en prenant soin de l'entourer immédiatement d'une feuille de gutta-percha, dont les extrémités doivent se recouvrir en réalisant un enveloppement parfait. On roule autour du pansement, pour le maintenir, une bande de toile, ou une bande de flanelle que l'on serre, surtout aux extrémités, afin d'éviter l'évaporation du liquide. Une couche d'ouate peut être placée entre le gutta-percha et la bande, mais elle n'est pas indispensable ; la chaleur qu'elle entretient, agréable à certains malades, n'est pas agréable à d'autres. S'il s'agit de la main ou du pied, on replie de tous les côtés, l'enveloppe imperméable, en forme de sac, dont on fixe les extrémités autour du poignet au cou-de-pied. Quand il s'agit des régions difficiles à envelopper, articulation de la hanche par exemple, on peut appliquer le médicament sur la cuisse.

Le résultat est le même puisqu'il est dû à l'absorption du salicylate de méthyle et non pas à son action locale. La dose nécessaire à chaque pansement dépend des cas. En général chez les adultes, dans le rhumatisme articulaire aigu, la dose de 6 gr. est nécessaire, du moins au début ; après on peut diminuer cette dose progressivement.

Dans le rhumatisme subaigu, la dose de 3 gr. suffit dans la grande majorité des cas.

Chez les enfants au-dessous de 5 ans — 0, gr. 50 à

1 gr. C'est-à-dire 15-30 gouttes. Au-dessus de 5 ans 2 gr. ou 60 gouttes qu'on peut appliquer en deux pansements.

Les doses élevées qu'on a employées sont inutiles. Ce n'est pas parce que ces doses sont toxiques, mais parce que, comme nous l'avons montré plus haut, la quantité d'acide salicylique éliminé après l'administration de 24 gr. est la même que celle éliminée après l'administration de 12 gr. Par conséquent, nous considérons 12 gr. comme dose thérapeutique, maxima qu'il est inutile de dépasser.

Cette médication même à doses très élevées n'a jamais produit d'irritation de la peau, même chez les enfants.

On a prétendu que les pansements, si simples qu'ils soient, présentent de réelles difficultés dans le rhumatisme articulaire aigu en raison des déplacements qu'ils exigent pour les malades, et des doses énormes de médicament que réclameraient des enveloppements très étendus. Nous n'avons jamais rencontré ces difficultés, même chez les enfants qui sont très sensibles à la douleur. Il s'agit de procéder au pansement avec douceur, et il n'est nullement nécessaire d'envelopper toutes les jointures ; on enveloppe une ou deux — là où la douleur est plus intense ; le salicylate de méthyle appliqué *loco dolenti* a une action locale et générale. C'est justement dans les formes de rhumatisme articulaire aigu, particulièrement douloureuses, qu'il faut employer le salicylate de mé-

thyle, puisque, de l'avis de tous les auteurs, c'est un médicament analgésique par excellence. Dans les formes très douloureuses de rhumatisme, le salicylate de soude administré par la voie stomacale n'arrive pas à calmer les douleurs articulaires, et alors on est obligé de badigeonner les articulations avec un liniment calmant quelconque.

En remplaçant ce liniment qui n'agit que localement par le salicylate de méthyle en application externe, nous mettons en jeu à la fois la médication externe et interne, et cela sans causer au malade aucune douleur nouvelle.

Dans les formes de rhumatisme articulaire aigu qui sont supportables pour les malades, on peut réserver les applications locales de salicylate de méthyle pour les cas où un mauvais état des voies digestives ne permet pas l'ingestion de préparations salicylées ou bien si la dose élevée de salicylate de soude produit des phénomènes d'intolérance.

Dans les formes subaigues et chroniques, le salicylate de méthyle est le médicament de choix. Son action est plus efficace que celle du salicylate de soude. L'existence de complications cardiaques ne contre-indique nullement les applications locales de salicylate de méthyle (Siredey).

OBSERVATIONS

OBSERVATION I (personnelle).

Rhumatisme articulaire aigu. — Deuxième atteinte. — Guérison rapide.

M..., Lucie, journalière, âgée de 40 ans, se présente à la consultation de l'Hôtel-Dieu d'Orléans, le 7 septembre 1897 ; première attaque de rhumatisme articulaire aigu il y a deux ans ; la malade avait gardé le lit pendant deux mois. Actuellement présente les articulations des genoux, des cou de pieds, des coudes, des phalanges enflées et douloureuses. La douleur est intense surtout au niveau des articulations des phalanges. Rien au cœur. Température 38° 5.

La malade ne veut pas entrer à l'hôpital.

Première application de salicylate de méthyle, à la dose de 6 gr. séance tenante ; on dit à la malade de continuer ce traitement jusqu'à la cessation complète des douleurs. Nous avons vu la malade le lendemain matin chez elle ; elle est soulagée ; les douleurs persistent, mais atténuées dans toutes les articulations. Temp. 38°. Les urines contiennent de l'acide salicylique.

Nouvelle application de 6 gr. de salicylate de méthyle, au niveau du poignet.

Le 9 septembre. Les douleurs dans les genoux et les cou de pieds ont disparu ; elles persistent encore dans les autres arti-

culations. Fièvre 38° 5. Troisième application de 6 gr. de salicylate de méthyle.

Le 10 septembre. La fièvre est tombée, les douleurs ont disparu, sauf dans les poignets ; on continue la médication.

Le 11 septembre. Les douleurs ont complètement disparu ; on continue encore les applications de salicylate de méthyle à la dose de 3 gr. pendant 4 jours. La malade se lève le 15, et le 17 elle travaille. Elle n'a jamais présenté ni céphalie, ni bourdonnements d'oreilles.

OBSERVATION II (personnelle).

Recueillie dans le service de M. le Docteur GEFFRIER.

Rhumatisme articulaire aigu. — Deuxième atteinte. — Guérison rapide.

B..., Léon, 42 ans, malade depuis 6 jours, est amené à l'hôpital le 30 août 1897 pour les douleurs articulaires localisées dans les genoux et les cou de pieds. Le malade ne peut pas remuer, tant la douleur est intense.

Première atteinte de rhumatisme articulaire aigu en 1895.

Il est resté alité pendant six semaines ; père rhumatisant. A l'examen : les genoux sont rouges et enflés ; on constate en outre une tumeur allongée à la face interne de l'extrémité supérieure du tibia ; ce n'est autre chose que la synovite de la patte d'oie d'origine rhumatismale. Les cou de pieds sont également enflés et douloureux. La temp. 39°. La langue est blanche : absence d'appétit ; rien au cœur.

Première application de salicylate de méthyle à la dose de 2 gr. au niveau du genou gauche. Les urines examinées 20 minutes après l'application contenaient de l'acide salicylique.

Le 31 août. Temp. 38°. Le malade a passé une bonne nuit. Les douleurs ont diminué.

Deuxième application de 2 gr. de salicylate de méthyle.

Le soir la température remonte à 38°,8.

Le 1 septembre. Temp. 36°,6. Plus de douleurs aux genoux, ni aux cou de pieds. L'épanchement a disparu dans ces articulations. La douleur persiste au niveau de la patte d'oie. Troisième application de 3 gr. de salicylate de méthyle. Le soir la temp. remonte à 37°,8.

Le 2 septembre. Temp. 37°. Plus de douleurs nulle part. Le malade remue très bien ses membres. Le soir la temp. est à 39° ce que nous attribuons à la visite des parents.

Le 3 septembre. — Temp. 36°,8. Le malade ne souffre nulle part. Rien au cœur.

Le 4 septembre. Le malade se promène dans la salle, on lui fait des applications de salicylate de méthyle à la dose de 2 gr. encore pendant trois jours.

Le 7 septembre. Le malade quitte l'hôpital complètement guéri.

OBSERVATION III (personnelle).

Recueillie dans le service de M. le docteur GEFRIER.

Rhumatisme articulaire aigu. — Guérison rapide.

D..., Emmanuel, 11 ans, malade depuis 8 jours, entre à l'Hôtel-Dieu d'Orléans le 30 juillet 1897, avec des douleurs très intenses dans les genoux, dans les mollets et dans les cou de pieds.

Les articulations sont chaudes, enflées, douloureuses. Le moindre mouvement arrache des cris au petit malade. La température 39°,9. Rien au cœur ni aux autres organes. La langue est saburrale ; pas d'appétit. On fait la première application

de salicylate de méthyle à la dose de 2 gr. au niveau du genou gauche, avec toutes les précautions possibles pour ne pas faire souffrir le malade. L'acide-salicylique est decelé dans les urines 15 minutes après l'application.

Le 31 juillet. — Temp. 39°. Les douleurs ont considérablement diminué. L'épanchement a disparu. Le soir la température est à 39°. Deuxième application de 2 gr. de salicylate de méthyle.

Le 1^{er} août. Temp. 38°. Les douleurs aux genoux et aux cou de pieds ont disparu. Troisième application de 2 gr. de salicylate de méthyle.

Le 2 août. La température 37°. Le malade ne ressent plus aucune douleur ; rien au cœur ; on continue les applications de salicylate de méthyle à la dose de 2 gr, pendant 4 jours. La malade sort le 7 août complètement guéri.

OBSERVATION IV (personnelle).

Due à l'obligeance de M. le docteur MARMASSE, d'Orléans.

Rhumatisme articulaire subaigu. — Troisième atteinte. — Guérison rapide.

P..., Eugène, 16 ans, ouvrier ébéniste, a eu en 1895 une première atteinte de rhumatisme subaigu du cou de pied droit à la suite d'un bain de pieds prolongé. Rougeur, gonflement. Reste alité pendant deux mois.

En 1896, petits accès répétés de rhumatisme du pied droit et de la main droite. Le malade n'interrompt que fort peu son travail. En 1897 dans les derniers jours d'août, les accidents rhumatismaux reparaissent au pied. Cette localisation habituelle au pied droit peut être rapportée à une légère entorse que le malade a eu il y a quelques années.

Le 8 septembre. Les phénomènes douloureux et le gonflement le contraignent de garder le lit.

Du 8 au 13 septembre, il est tantôt alité, tantôt allongé sur deux chaises, incapable d'un travail autre que le dessin.

Le 13 septembre, vu par le docteur Marmasse pour la première fois : les articulations tibio et médio-tarsiennes droites sont empatées, gonflées, douloureuses. Les téguments sont un peu rouges. La saillie du scaphoïde a disparu. La plante est douloureuse. Première application de 3 gr. de salicylate de méthyle le 13 septembre, sous un pansement fermé.

Le 14 septembre. Les douleurs ont diminué ; nouvelle application de 3 gr. de salicylate de méthyle.

Le 15 septembre. Gonflement et douleur articulaire disparus. Seule la plante reste un peu sensible et légèrement contracturée. Troisième application de 2 gr. de salicylate de méthyle.

Le 16 septembre. La douleur dans la plante a disparu. On fait encore deux applications de salicylate de méthyle.

Le 18 septembre. Guérison absolue ; reprise du travail. Du 13 au 16 septembre le malade a été au régime lacté absolu pour aider à la diurèse et permettre l'élimination rapide de l'acide salicylique. Du 13 au 18 régime mixte.

OBSERVATION V (personnelle).

Rhumatisme subaigu monarticulaire ; érythème noueux. — Guérison rapide.

F..., Léon, 41 ans, malade depuis 8 jours se présente à la consultation de l'Hôtel-Dieu d'Orléans le 8 septembre 1897. Le genou droit est enflé, rouge et peu douloureux. La douleur siège surtout au niveau des plaques d'érythème qui sont disposées autour du genou malade et le long de la face interne du tibia. Rien au cœur.

Les parents ne veulent pas laisser leur enfant à l'hôpital. On fait une application de salicylate de méthyle séance tenante. Nous voyons le malade tous les jours chez lui.

Le 9 septembre. La douleur a diminué, mais l'épanchement persiste. Les urines examinées contiennent une quantité notable d'acide salicylique : pas de fièvre. Deuxième application de 2 gr. de salicylate de méthyle.

Le 10 septembre. Les douleurs ont complètement disparu. L'épanchement a diminué. Les plaques d'érythème ont pâli ; elles ne sont plus douloureuses au toucher. Troisième application de 2 gr. de salicylate de méthyle.

Le 11 septembre. Les plaques ont disparu. Le malade commence à se lever. On continue le traitement pendant trois jours.

Le 13 septembre. Le malade quitte l'hôpital complètement guéri.

OBSERVATION VI (personnelle).

Recueillie dans le service de M. le docteur CHAIGNOT.

Rhumatisme subaigu. — Guérison rapide.

P..., Léon, 36 ans, tailleur ; première atteinte de rhumatisme articulaire en 1892. Depuis poussées subaigues qui ne l'arrêtent pas dans son travail. Entré le 27 juillet dans la salle Saint-Aignan pour une poussée de rhumatisme subaigu localisée au genou gauche. La douleur est intense ; elle s'accroît par la chaleur du lit.

Le 28 juillet. Application de salicylate de méthyle à la dose de 2 gr.

Le 29 juillet. La douleur a diminué. Le malade a passé une bonne nuit. Les urines examinées vingt minutes après l'administration contenaient de l'acide salicylique.

Le 30 juillet. Deuxième application de 2 gr. de salicylate de méthyle.

Le 31 juillet. Douleurs peu intenses. Le malade peut remuer son membre. Troisième application de 2 gr. de salicylate de méthyle.

Le 1^{er} août. La douleur a disparu, on continue le même traitement encore pendant quelques jours.

Le 7 août. Le malade quitte l'hôpital complètement guéri de sa poussée subaiguë.

OBSERVATION VII (personnelle).

Due à l'obligeance de M. le docteur GEFFRIER.

Rhumatisme subaigu. — Guérison rapide.

M..., jardinier, 50 ans ; fréquentes bronchites ; rétraction de l'aponévrose palmaire. Genou droit douloureux depuis 3 jours ; épanchement synovial abondant. Vive douleur à la pression et aux mouvements. Rien aux autres jointures. Application de 3 gr. de salicylate de méthyle.

Le 8 octobre. Les douleurs ont diminué ; l'épanchement persiste. Deuxième application de 3 gr. de salicylate de méthyle.

Le 9 octobre. Plus de douleur ; l'épanchement a disparu. Le malade quitte le lit et, malgré conseil contraire, sort le jour suivant, travaille dans son jardin et fait 3 kilomètres à pied.

Le 10 octobre. Le malade éprouve une douleur au genou ; épanchement peu abondant. Application de 3 gr. de salicylate de méthyle pendant 3 jours.

Le 14 octobre. Le malade reprend son travail.

OBSERVATION VIII (personnelle).

Recueillie dans le service de M. le docteur CHAIGNOT.

Rhumatisme chronique avec tendance aux déformations. —

Poussées subaiguës. — Guérison de la poussée subaiguë.

M..., Eugène, 49 ans, entre le 3 septembre dans la salle Saint-Aignan, il a eu, il y a 15 ans, une première atteinte de rhumatisme articulaire aigu. Actuellement les mains sont légèrement déjetées sur le bord cubital. Les poignets sont tuméfiés et il y a de la légère flexation de la première phalange sur son metacarpien. Pas de déformation des autres articulations. Le malade a fréquemment des poussées douloureuses aux mains et aux poignets. Pas de fièvre. Le malade souffre surtout la nuit, il ne peut pas dormir.

4 septembre. Application de 6 gr. de salicylate de méthyle *loco dolenti*.

5 septembre. Les douleurs ont diminué, mais le malade n'a pas encore pu dormir. Deuxième application de 6 gr. de salicylate de méthyle.

6 septembre. Le malade n'a pas trop souffert la nuit. Les urines contiennent de l'acide salicylique. Troisième application de 6 gr. de salicylate de méthyle.

7 septembre. Les douleurs aux poignets ont disparu, elles sont encore intenses au cou de pied ; quatrième application de 6 gr. de salicylate de méthyle.

8 septembre. Douleurs au cou de pied disparu ; le malade a passé une bonne nuit. Cinquième application de 6 gr. de salicylate de méthyle.

Le 9 septembre. Plus de douleurs vives ; le malade commence à avoir de l'appétit.

Du 10 au 13 septembre. Application de 6 gr. de salicylate de méthyle tous les jours. Les douleurs diminuent de plus en plus.

Le 15 septembre. Plus de douleurs. On continue les applications le 16 et le 17 septembre.

Le 18 septembre. Le malade n'accuse aucune douleur et sort le 19 septembre, guéri de sa poussée subaiguë.

OBSERVATION IX (personnelle)

Due à l'obligeance de M. le docteur HALMAGRAND.

Rhumatisme subaigu. — Guérison.

Mme N..., demeurant à Orléans, souffre depuis plusieurs mois de douleurs rhumatismales de l'épaule gauche. L'impotence fonctionnelle est absolue. Le salicylate de soude administré pendant longtemps par la voie stomacale, la pommade salicylée appliquée *loco dolenti*, n'ont point pu calmer les douleurs.

Le 21 août 1897. Application de 4 gr. de salicylate de méthyle versés sur une flanelle recouverte d'ouate et de taffetas gommé.

Le 22 août. Les douleurs ont diminué. La malade a passé une bonne nuit. Nouvelle application de salicylate de méthyle.

Le 23 août. Les douleurs ont disparu; on continue les applications encore pendant deux jours.

Le 25 août. La malade ne souffre plus; les mouvements sont libres.

En octobre 1897. Nouvelle atteinte, guérie après trois applications de 4 gr. de salicylate de méthyle.

OBSERVATION X (personnelle)

Recueillie dans le service de M. le docteur CHAIGNOT.

Hydarthrose rhumatismale. — Guérison rapide.

Mme B..., 56 ans, journalière, entre le 10 septembre pour des douleurs au genou droit; le genou est tuméfié, très douloureux. Application de 4 gr. de salicylate de méthyle *loco dolenti*.

Le 11 septembre. La douleur a diminué; l'épanchement persiste. 2^e application de 4 gr. de salicylate de méthyle.

Le 12 septembre. La douleur a disparu; l'épanchement a diminué. Application de 4 gr. de salicylate de méthyle.

Le 13 septembre. Plus de douleur; l'épanchement a disparu. Application de 4 gr. de salicylate de méthyle.

Le 15 septembre. La malade commence à se lever; application de salicylate de méthyle encore pendant trois jours à la même dose.

Le 19 septembre. La malade quitte l'hôpital complètement guérie.

OBSERVATION XI (personnelle)

Recueillie dans le service de M. le docteur CHAIGNOT.

Rhumatisme blennorrhagique. — Guérison.

F..., Eugène, 23 ans, garçon de café. Entre le 13 septembre 1867 à la salle Saint-Aignan pour des douleurs intenses dans les articulations du carpe et des phalanges. Pas d'antécédents rhumatismaux. Le malade nie avoir eu la chaudepisse. Température le soir, 38^e,5.

Le 14 octobre 1897. Le matin, nous interrogeons encore une fois le malade ; il avoue avoir eu un échauffement et un écoulement jaune-verdâtre il y a trois semaines ; en pressant sur la verge d'arrière en avant on en fait sortir quelques gouttes qui ne présentent rien de caractéristique. La chemise du malade est tachée en jaune. Le poignet est enflé, rouge, douloureux ; les articulations métacarpo-phalangiennes sont très douloureuses. On donne au malade une solution contenant 6 gr. de salicylate de soude, à prendre dans les 24 heures par cuillerée à bouche ; chaque cuillerée est diluée dans un demi verre d'eau de Vichy.

Le soir le malade est pris de nausées, de vertiges, de bourdonnements d'oreilles. Température le soir 39°.

Le 15 octobre. Le malade a passé une mauvaise nuit à cause de douleurs articulaires très intenses. La paume de la main est enflée. Les doigts sont en crochets ; l'inflammation a gagné les gaines des tendons fléchisseurs. L'appétit est nul ; le malade a du dégoût pour les aliments. Potion avec 6 gr. de salicylate de soude à prendre dans les 24 heures. Le malade est pris à 5 heures du soir de nausées, de vertiges et de bourdonnements d'oreilles accompagnés d'une ivresse particulière. La température est à 38°,5.

Le 16 octobre. Les douleurs sont intenses ; on remarque une tuméfaction allongée suivant la partie inférieure de l'avant-bras ; Le ligament annulaire étrangle cette tumeur et la divise en deux parties. On supprime le salicylate de soude à cause de phénomènes d'intolérance qu'il provoque chez ce malade et on le remplace par le salicylate de méthyle à la dose de 6 gr. en application locale.

Le 17 octobre. Le malade a dormi ; la douleur a diminué, L'épanchement synovial a augmenté de volume ; la synovite s'est propagée aux tendons extenseurs ; la partie inférieure de l'avant-bras a la forme d'un cylindre. La tumeur est fluctuante. La paume de la main est toujours enflée ; les doigts

du milieu sont en griffe. Temp. 38°. Première application de 6 gr. de salicylate de méthyle.

Le 18 octobre. Le malade a passé une bonne nuit ; la douleur est localisée surtout à la paume de la main. L'épanchement synovial commence à diminuer. Pas de fièvre. Le malade commence à manger. Troisième application de 6 gr. de salicylate de méthyle.

Le 19 octobre. L'épanchement a disparu sur la face dorsale du poignet ; il persiste à la face palmaire. La douleur est bien moins intense. Le malade ne peut pas étendre ses doigts. Les urines contiennent de l'acide salicylique. Quatrième application de 6 gr. de salicylate de méthyle.

Le 20 octobre. La douleur est localisée à la paume de la main. Cinquième application de 6 gr. de salicylate de méthyle *loco-dolenti*.

Le 21 octobre. La douleur à la paume de la main a diminué d'intensité. Le malade commence à remuer le petit doigt. Sixième application de 6 gr. de salicylate de méthyle.

Le 22 octobre. La douleur au poignet a reparu. Les doigts sont toujours fléchis. Septième application de 6 gr. de salicylate de méthyle.

Le 23 octobre. Plus de douleur ; le malade commence à remuer son pouce. Huitième application de 6 gr. de salicylate de méthyle.

Le 24 octobre. Le malade remue les doigts du milieu ; ces mouvements ne sont pas douloureux.

On commence à masser les articulations pour éviter les raideurs. Neuvième application de 4 gr. de salicylate de méthyle.

Le 25 octobre. Plus de douleur ; séance de massage ; douche sulfureuse. Le malade exécute des mouvements partiels avec ses doigts. Dixième application de 4 gr. de salicylate de méthyle.

Du 26 au 30. On continue les applications de salicylate de méthyle à la dose de 3 gr ; massage et douche sulfureuses tous les

jours. Les mouvements des doigts deviennent de plus en plus libres.

Du 30 octobre au 2 novembre aucun traitement ; du 14 octobre au 22 octobre le malade a été au régime lacté absolu pour faciliter l'élimination de salicylate. Du 22 au 30 au régime mixte.

Le 2 décembre. Le malade est complètement guéri ; les mouvements des doigts et du poignet sont absolument libres.

OBSERVATION XII (personnelle)

Recueillie à la consultation de l'Hôtel-Dieu d'Orléans.

Rhumatisme blennorrhagique. — Guérison.

M..., Marie, 18 ans. couturière, se présente à la consultation le 8 septembre ; elle accuse une vive douleur au genou gauche qui est enflé. Pas d'antécédents héréditaires. Elle dit avoir eu il y a 15 jours un écoulement jaune verdâtre avec des douleurs à la miction ; en pressant avec l'index sur la paroi antérieure du vagin on fait sortir de l'urèthre un liquide dont nous déposons une goutte sur une lame de verre pour faire un examen microscopique de ce liquide. La malade ne veut pas entrer à l'hôpital malgré qu'elle éprouve des douleurs intenses au genou et que c'est avec peine qu'elle marche. On fait une application de 6 gr. de salicylate de méthyle *loco dolenti* et on prescrit de continuer le même traitement jusqu'à la cessation complète des douleurs et de faire des injections vaginales au permanganate de potassium. Nous voyons cette malade tous les deux jours chez elle.

Le 10 septembre. L'examen microscopique a relevé la présence de nombreux gonocoques. Les douleurs ont diminué, mais la malade ne peut pas étendre sa jambe qui est à demi fléchie. Application de 6 gr. de salicylate de méthyle.

Le 12 septembre. La douleur est localisée au niveau de la partie interne de l'articulation. L'épanchement a diminué. Application de 6 gr. de salicylate de méthyle.

Le 14 septembre. Plus de douleur ; l'épanchement à peine perceptible. Du 14 au 18, massage et application de 3 gr. de salicylate de méthyle. Les mouvements deviennent de plus en plus libres.

Le 20 septembre. Les mouvements sont libres. La malade a repris son travail.

OBSERVATION XIII (Personnelle)

Recueillie dans le service de M. le docteur GEFRIER.

Pleurésie gauche à épanchement abondant. — Guérison rapide.

P..., Louis, 9 ans, se présente à la consultation le 12 août à 8 heures du matin. Le malade se plaint de point de côté violent survenu brusquement il y a six jours ; le maximum de douleur siège à gauche sur la ligne axillaire entre le 3-4 espaces intercostaux. L'enfant paraît être très essoufflé ; les battements de la pointe sont déviés à droite. Pas d'antécédents héréditaires.

Matité absolue à gauche en arrière remontant jusqu'à la moitié de l'omoplate ; absence des vibrations thoraciques dans cette zone ; murmure vésiculaire aboli ; egophonie, pectoriloquie aphone. Scodisme en avant sous la clavicule. On admet le petit malade d'urgence à la fondation Payen. Le soir la température 39°. L'enfant est très essoufflé.

Le 13 août. Température matinale 39°,8. L'épanchement a augmenté de volume ; il remonte jusqu'à la clavicule ; la pointe du cœur bat au niveau de la ligne passant par le milieu du sternum. Le pouls est rapide à 130°. Le point de côté est intense. Applica-

tion de 2 gr. de salicylate de méthyle *loco dolenti*. On enveloppe la poitrine d'ouate ; bandage compressif. Les urines examinées 30 minutes après l'application du médicament, contiennent une quantité notable d'acide salicylique. Le soir la température remonte à 40°,2. Sueurs abondantes.

Le 14 août. Temp. à 38°,8 ; l'enfant est moins essoufflé, l'épanchement a diminué ; la submatité ne s'étend que jusqu'à l'angle inférieur de l'omoplate ; plus haut et surtout sur la ligne axillaire gauche on perçoit des frottements indiquant que le liquide s'est resorbé à ce niveau ; pas d'égophonie ; le point de côté a diminué d'intensité. Le soir la température est à 40°.

Le 15 août. Temp. est descendue à 36° ; submatité à la base gauche en arrière. Frottements pleuraux nombreux. Le point de côté a disparu. L'état général est bon. Le soir la temp. 37°,6.

Le 16 août. Temp. 36°,6. L'enfant demande à manger. Quelques frottements pleuraux sur la ligne axillaire à gauche. La submatité persiste à la base. Les bruits du cœur sont bien frappés. Le soir la température 37°,4.

Le 17 août. Temp. 36°,6. Frottements rares. Etat général bon.

Le 18 août. Plus de fièvre, plus de frottements. L'enfant est considéré comme guéri.

Le 23 août. Le petit malade quitte l'hôpital. Du 13-18 régime lacté intégral ; du 18-23 régime mixte. Nous avons revu le malade le 20 septembre ; il se porte très bien ; l'appétit est bon. La submatité persiste toujours à la base gauche.

OBSERVATION XIV (personnelle)

Recueillie dans le service de M le docteur GEFFRIER.

Pleurésie gauche à épanchement abondant. — Guérison rapide.

L..., Lucien, 6 ans, malade depuis trois jours, entre à la fondation Payen, le 14 octobre 1897 ; l'enfant est essoufflé, touse,

point de côté peu intense. Pas d'antécédents héréditaires ; abolition du murmure vésiculaire. Matité à gauche en arrière s'étendant jusqu'à la clavicule. Egophonie, souffle doux ; en avant matité au-dessous de la clavicule. Le cœur est dévié à gauche. Temp. 38° 8.

L'espace de Traube est sonore. Application de 2 grammes de salicylate de méthyle.

Le 15 octobre. Mêmes signes stéthoscopiques. Pouls à 128, petit. Temp. le soir, 39° 8 ; 2^e application de 2 gr. de salicylate de méthyle.

Le 16 octobre. Temp. 38° 8. Pouls à 108. L'épanchement n'augmente pas. Temp. le soir 39°. Application de 2 gr. de salicylate de méthyle.

Le 17 octobre. Temp. 38° 8. L'épanchement commence à diminuer. En haut et en arrière la respiration s'entend. L'espace de Traube est sonore. Temp. le soir, 38° 4. Application de 2 gr. de salicylate de méthyle.

Le 18 octobre. Le matin, la temp. 38° 8. L'enfant se sent bien ; il demande à manger. Le souffle a diminué d'étendue et d'intensité ; l'égophonie persiste. La matité en arrière est remplacée par de la submatité.

Application de 2 gr. de salicylate de méthyle.

Le 20 octobre. Temp. 37° 4. Pouls bon ; l'épanchement ne remonte que jusqu'à l'angle inférieur de l'omoplate.

Le 21 octobre. Temp. 37° ; mêmes signes que la veille. Le soir la température remonte à 39° ; cette élévation de température est due à la visite des parents. Application de 2 gr. de sel de méthyle.

Le 22 octobre. Temp. 37° 2 ; quelques frottements en arrière : pas de souffle. Application de 2 gr. de sel de méthyle.

Le 23 octobre. Temp. 37° 2 ; plus de souffle, plus d'égophonie ; submatité à la base gauche en arrière ; submatité en avant au-dessous de la clavicule ; frottements pleuraux en avant et sur la

ligne axillaire du côté gauche. Application de 2 gr. de salicylate de méthyle.

Le 24 octobre. La région sous-claviculaire à gauche et en avant est sonore. Frottements peu nombreux. Il ne reste que de la submatité à la base gauche. Application de 2 gr. de salicylate de méthyle.

Le 25 octobre. Les frottements ont disparu. Plus de médication salicylée. L'enfant se lève, mange bien, plus de fièvre.

Le 28 octobre. Le petit malade quitte l'hôpital guéri ; il conserve de la submatité à la base gauche.

Du 15 au 24, régime lacté pour faciliter la diurèse.

OBSERVATION XV (personnelle)

(Due à l'obligeance de M. le docteur HALMAGRAND).

Pleurésie interlobaire. Soulagement. Douleurs violentes.

A... propriétaire demeurant à Saint-Pryvé Saint-Mesmin, 49 ans, rhumatisant.

M. Halmagrand est appelé le 14 août 1897 : le malade atteint d'une dyspnée intense causée par la gêne de la respiration apportée par une douleur atroce siégeant au niveau des 5^e et 6^e espaces intercostaux. Congestion pulmonaire à la base droite. L'application des ventouses sèches n'apaise pas la douleur. Le lendemain on lui fait une application de 4 gr. de salicylate de méthyle *loco-dolenti*.

Le 15 août. Le malade qui n'avait pu dormir, passe une nuit meilleure.

Le 16 août. Les douleurs ayant reparu, on fait une nouvelle application de 6 gr. de salicylate de méthyle. Soulagement notable qui commence deux heures après l'application, et qui dure 36 heures.

Le 18 août. M. Halmagrand est appelé le soir pour la douleur qui a reparu avec une extrême intensité.

Application d'une nouvelle dose de 6 gr. de sel de méthyle, grâce à laquelle le malade passe une bonne nuit.

Le malade atteint de pleurésie interlobaire a été ensuite constamment soulagé avec ces applications pendant toute la durée de la maladie. Le docteur Halmagrand a employé chez ce malade le salicylate de méthyle à cause de la susceptibilité extrême du malade pour la morphine qui provoquait chez ce malade des vomissements incoercibles.

OBSERVATION XVI (personnelle).

Recueillie dans le service de M. le docteur CHAIGNOT.

Sciaticque. Guérison

S... Hippolyte vigneron 46 ans, malade depuis le 26 juin 1897 ; pas d'antécédents héréditaires.

Il s'était couché par terre le 23 juin et le lendemain il a ressenti une douleur aux reins, puis successivement à la fesse, à la cuisse, à la jambe bref sur le trajet du nerf sciatique. Il continuait à marcher jusqu'au mois d'août. Les douleurs revenaient de plus en plus intenses ; le malade a été obligé de s'arrêter ; il s'est fait soigner chez lui par des pointes de feu, vésicatoires, mais les douleurs persistaient toujours. Il s'est décidé à entrer à l'hôpital le 21 septembre. Le trajet du nerf sciatique est très douloureux ; les points de Valleix à savoir : point fessier, poplité et plantaire sont nets, application de 6 gr. de salicylate de méthyle au cou-de-pied.

Le 23 septembre. La nuit est meilleure ; les douleurs ont diminué à la partie inférieure de la jambe, mais elles sont inten-

ses au mollet. 2^e application de 6 gr. de salicylate de méthyle.

Le 27 septembre. Le malade n'a pas trop souffert la nuit. La douleur est intense surtout à la fesse. Application de salicylate de méthyle.

Le 25 septembre. La douleur à la fesse a diminué ; elle est localisée surtout au cou-de-pied. Application de 5 gr. de salicylate de méthyle.

Du 26 septembre au 3 octobre. Tous les jours application de 6 gr. de salicylate de méthyle, *loco dolenti*. Les douleurs reviennent moins intenses. Le malade dort mieux et commence à manger.

Le 6 novembre. On continue les applications de salicylate de méthyle à la même dose ; le malade supporte très bien ce médicament. L'élimination se fait bien.

Le 6 novembre. Le malade a passé pour la première fois une bonne nuit ; il s'est levé pour la première fois. Application de 6 gr. de salicylate de méthyle.

Du 7 novembre au 10. Même état ; on continue les applications.

Le 11 novembre. Plus de douleurs ; fourmillements à la plante du pied ; le malade marche.

Du 11 au 15. Même état.

Le 16 novembre. Le malade sort sur sa demande ; il ne souffre pas, il ne se plaint que des fourmillements à la plante.

OBSERVATION XVII (personnette).

Recueillie dans le service de M. le docteur CHAIGNOT.

Sciatique-névrite. — Amélioration.

J... Ludovici 50 ans, terrassier, malade depuis 1 mois, ne dort pas la nuit, pas d'appétit. Les principaux points douloureux

sont : le point fessier, le point trochantérien, femoraux sur le trajet du nerf sciatique à la partie supérieure de la cuisse, les points poplités, péroniers, malléolaire externe et plantaire. L'atrophie musculaire est considérable ; les douleurs existent sur le trajet du nerf sciatique qui est induré. Les élancements sont intenses, surtout la nuit, et arrachent des cris au malade. On a déjà usé de tous les moyens médicaux : pointes de feu sur le trajet du nerf sciatique, injection hypodermique de morphine *locodolenti*, frictions avec un liniment calmant, congélation produit sur le trajet du nerf sciatique avec le chlorure de méthyle. Tous ces moyens n'ont pas soulagé la souffrance du malade. Nous avons essayé les applications de salicylate de méthyle *locodolenti*.

Après quatre applications les douleurs ont beaucoup diminué. Le malade passe des nuits pas trop mauvaises ; il commence à manger. Après l'application du salicylate de méthyle le malade éprouve une chaleur désagréable au point d'application ; nous avons enlevé l'ouate du pansement et cette sensation a disparu. Aussitôt qu'on supprimait le salicylate de méthyle le malade recommençait à souffrir.

OBSERVATION XVIII (personnelle).

Névralgie faciale. Guérison rapide.

M..., 22 ans, domestique à l'Hôtel-Dieu ; les points douloureux principaux correspondent exactement aux points d'émergence des branches du trijumeau : point sus-orbitaire, sous-orbitaire et mentonnier ; le nerf buccal est pris — il en résulte des douleurs intolérables pendant la mastication, ces douleurs viennent par paroxysmes au moment desquels l'œil du côté correspondant à la névralgie est rouge et larmoyant. Les dents et les bulbes des

cheveux sont le siège d'une hyperesthésie très douloureuse. La malade croyant à une odontalgie s'est fait arracher une dent; mais cette avulsion n'a pas calmé les douleurs, elle a pris du sulfate de quinine, de l'aconitine, mais elle continuait à souffrir.

Le 4 septembre. Application de 3 gr. de salicylate de méthyle au niveau de l'émergence du sus-orbitaire.

Le 5 septembre. La douleur a diminué ; la malade n'a pas dormi ; 2^e application de 3 gr. de salicylate de méthyle.

Le 6 septembre. La malade passe une bonne nuit. La douleur est peu intense. 3^e application de 3 gr. de salicylate de méthyle.

Le 7 septembre. La douleur peu vive persiste au niveau de l'émergence du sous-orbitaire. Application de 3 gr. de salicylate de soude.

Le 8 septembre. Plus de douleur ; la malade reprend son travail.

CONCLUSIONS

1. Le salicylate de méthyle est absorbé par la peau saine.

2. Son absorption rapide et régulière permet le dosage exact de l'action thérapeutique.

3. Il s'élimine par les urines sous forme d'acide salicylique dans les mêmes proportions que le salicylate de soude introduit par la voie stomacale.

4. Les produits salicylés naturels, c'est-à-dire retirés des plantes, sont moins toxiques que les produits salicylés obtenus artificiellement.

5. Le salicylate de méthyle, même à des doses très élevées, ne produit aucun des phénomènes produits chez certains malades par le salicylate de soude, à savoir : troubles gastriques, ivresse, dégoût pour les aliments.

6. Le salicylate de méthyle constitue en même temps qu'une médication générale, une médication topique : il est plus analgésique que le salicylate de soude.

7. Les applications de salicylate de méthyle sont indiquées :

a) Dans tous les cas où le salicylate de soude donne lieu à des phénomènes d'intolérance.

b) Dans le rhumatisme aigu à forme très douloureuse.

c) Dans les formes subaigues et chroniques du rhumatisme, c'est un médicament de choix.

d) Dans les arthrites gonococciques, il agit mieux que le salicylate de soude.

8. En dehors du rhumatisme, le salicylate de méthyle peut être utilisé surtout comme analgésique dans les pleurésies simples, dans les pleurésies diaphragmatiques, dans les névralgies et la sciatique.

Vu le Doyen:

P. BROUARDEL.

Vu le président de la thèse,

P. POUCHET

Vu et permis d'imprimer,

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

GRÉARD

BIBLIOGRAPHIE

1. BOURGET. Communication de M. Bourget sur l'absorption de l'acide salicylique. (*Revue méd. de la Suisse Romande*, année 1893, p. 450 et p. 567).
2. A. GAUTIER. Chimie organique, T. II. p. 483.
3. L. HUSSON. De l'absorption de l'acide salicylique par la peau et des frictions salicylées dans les affections rhumatismales. (Thèse de Nancy. Mars 1896, n° 11).
4. HAYEM. Leçons de thérapeutique. (vol. 3, page 97).
5. DUJARDIN-BAUMETZ. Dictionnaire thérapeutique, n° 8540, p. 511.
6. EGASSE et DUJARDIN-BAUMETZ. Plantes médicinales, p. 307.
7. COMBEMALE. Communication à la Société de médecine de Lille sur le salicylate de méthyle dans le rhumatisme. (*Bulletin médical*, 1^{er} juillet 1896, p. 634).
8. Le salicylate de méthyle dans le rhumatisme (*Lyon médical* 1896. T. 82, p. 367).
9. Applications locales du salicylate de méthyle dans le rhumatisme (*Lyon médical*, 1897. T. 85, p. 130).
10. LINOSSIER et LANNOIS. De l'absorption de l'acide salicylique par la peau (*Lyon médical* 1895. T. 79, p. 250).
11. Absorption par la peau (*Lyon médical*, 1895. T. 78, p. 84).
12. LINOSSIER et LANNOIS (*Lyon médical*, 1896. T. 81, p. 423).

13. Sur l'absorption du gaiacol par la peau saine. (*Lyon méd.* 1894. T. 76, p. 526).
14. DOCTEUR RUEL. Communication sur le traitement externe du rhumatisme articulaire aigu. (*Revue méd. de la Suisse Romande*, 1893, p. 484.
15. Ueber die Resorption Joehigkeit der menschlichen Haut. (*Arch. f. klin med.* 1883).
16. STOCKVIS. Ueber die physiologische wirkung der salicylsäuren verschiedenen Ursprungs Von Prof. Stockvis d'Amsterdam. (*Medicinenische Presse*, 1894, n° 32, pp. 1209-1210.
17. Frictions salicylées dans le rhumatisme articulaire aigu. (*Gazette hebdomadaire de méd.* Paris, 1896, p. 889).
18. *Journal des praticiens*, 14 mai 1897.
19. *Semaine médicale*, 5 juillet 1893.
20. KOHLER. Analyses du Gaultheria. (*Berl. Ber.* XII, p. 246).
21. PREXOTT et EWELL. Matières qui souillent l'acide salicylique du commerce. (*Pharmaceutische Rundschau*, 1888, p. 247)
22. CHAS. ORTON. Salicylate of soda as a local application in acute rheumatism. (*The british med. journal*, 1882. T. I, p. 11).
23. LATHAM. Is salicylic a spécifie for acute rheumatism. (*The british med. journal* 1882. T. I, p. 46).
24. CHARTERIS. Rhematism : its traitement Post and Present with special Reference to recent Experimental Research on salicylic Acids and their salts. *The british med. journal*, 1890, T. I, p. 339.
25. Salicylic acid and its impurities. (*The british med. journal* T. I, 1890, p. 492.
26. LEMOINE et SIREDEY. Applications locales de salicylate de mé-

- thyle dans le rhumatisme. (*Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, n° 17, année 1897, p. 678 et 688.
27. *Journal de Médecine et de Chirurgie*, (août 1897, p. 624).
28. LINOSSIER et LANNOIS. Traitement du rhumatisme par les applications locales de salicylate de méthyle. (Communication au congrès de Nancy, août 1896).
29. *Indépendance médicale*, 12 mai 1897, p. 147.
30. *Semaine médicale*, 25 mars 1896, p. 125.
31. GRESHOFF. Nuttige Indische Planten. I. Vrij. Analyses du gaultheria Haaxman's Tijdschrift, 1876, p. 355.

